

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1934-1935 N° 29

Travail du Service de
Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille (Docteur J. GATÉ)

La Grippe Bismuthique
considérée comme une Manifestation
d'Hypersensibilité Médicamenteuse
(Contribution à la Pathogénie
des Accidents Chimiothérapiques)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 28 Novembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre GENEVOIS

Né le 18 Novembre 1909, à BAUME-LES-DAMES (Doubs)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1934

**La grippe bismuthique considérée comme une
manifestation d'hypersensibilité médicamenteuse**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1934-1935 N° 29

Travail du Service de
Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille (Docteur J. GATÉ)

La Grippe Bismuthique
considérée comme une Manifestation
d'Hypersensibilité Médicamenteuse
(Contribution à la Pathogénie
des Accidents Chimiothérapiques)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 28 Novembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre GENEVOIS

Né le 18 Novembre 1909, à BAUME-LES-DAMES (Doubs)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET
BARRAL, ROLLET, PIC, CONDAMIN

PROFESSEURS

Cliniques medicales	MM. PAVIOT.
Cliniques chirurgicales.....	SAVY.
	TIXIER.
	BERARD.
Clinique obstetricale et Accouchements.....	VORON.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique des maladies cutanees et syphilitiques.....	NICOLAS.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	LEPINE (J.).
Clinique des maladies des enfants	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des femmes.....	VILLARD.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	COLLET.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GAYET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopedie.....	NOVE-JOSSERAND
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	COURMONT.
Physique biologique, Radiologie et Physiotherapie.....	CLUZET.
Chimie biologique et medicale.....	FLORENCE.
Chimie organique et Toxicologie.....	MOREL.
Matiere medicale et Botanique.....	MANCEAU.
Parasitologie et Histoire naturelle medicale.....	GUILART.
Anatomie	LATARJET.
Histologie	POLICARD.
Physiologie	HERMANN.
Pathologie interne	FROMENT.
Pathologie generale et therapeutique	CADE.
Anatomie pathologique	FAVRE.
Chirurgie operatoire	PATEL.
Medecine experimentale et comparee et bacteriologie.....	ARLOING (F.).
Medecine legale	Etienne MARTIN.
Hygiene	ROCHAIX.
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER.
Hydrologie therapeutique et climatologie.....	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Charge d'un cours d'Anatomie medico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon)
Charge d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie experimentale.....	MM. TAVERNIER.
Stomatologie	PONT

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSSSEL
DUFOURT	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DEVIC	DECHAUME	MORENAS	P RAVAUULT
GABRIELLE	BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD
MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REVOI.	PONTHUS
ROCHET (Ph.)	CHAMBON	ENSELME	MAZEL
	CIBERT	SEDALLIAN	MORIN, chargé des fonctions d'Agrégé.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. NICOLAS, *président*; CHALIER J., *assesseur* ;
DUFOURT et GATÉ



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

LE DOCTEUR FRANÇOIS GENEVOIS

Sa carrière, toute de labeur et de dévouement, sera pour nous le meilleur des exemples.

En témoignage de profonde affection.

A MES GRANDS-PARENTS

MADAME ET MONSIEUR BASTARD

A MA TANTE, MADAME MARQUIS

Ils méritent plus d'affection et de reconnaissance que nous ne pouvons leur en témoigner.

Nous sommes heureux de leur offrir ce modeste travail comme gage de notre très grand amour.

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. NICOLAS

*Professeur de Clinique des Maladies cutanées et vénériennes
à la Faculté de Médecine de Lyon*

Médecin des Hôpitaux

*Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur*

Il nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Nous le prions d'agréer l'expres-
sion de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. GATÉ

*Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin de l'Antiquaille*

Il a bien voulu nous confier le sujet
de cette thèse et nous guider de ses
conseils éclairés. Nous avons trouvé
auprès de lui l'accueil le plus aima-
ble. Qu'il veuille bien trouver ici
l'hommage de notre reconnaissance
respectueuse.

A NOS JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. CUILLERET
Assistant du Service de Dermatologie de l'Antiquaille

C'est lui qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, pour laquelle il nous a prodigué ses bienveillants conseils. Nous tenons à le remercier pour la peine qu'il s'est donnée en nous aidant dans l'élaboration de ce travail.

Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre profonde reconnaissance.

A NOS MAÎTRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

La grippe bismuthique considérée comme une manifestation d'hypersensibilité médicamenteuse

INTRODUCTION

Les médicaments employés le plus couramment dans le traitement de la syphilis sont au nombre de quatre.

Par ordre d'ancienneté, ce sont :

le mercure,

l'iodure de potassium,

l'arsenic,

le Bismuth.

Si les progrès de la pharmacopée et de la thérapeutique ont augmenté l'efficacité des divers traitements anti-syphilitiques, ils ont également rendu la tâche du médecin plus complexe et plus difficile. En effet, au fur et à mesure qu'un traitement nouveau apparaît, des accidents indéniables, parfois difficilement évitables, accompagnent l'utilisation de chacun de ces médicaments, accidents pouvant résulter de l'emploi de doses trop élevées, ou déclenchés par des doses minimales, habituellement bien tolérées par l'organisme.

Par exemple, le mercure, le plus ancien des médicaments anti-syphilitiques, peut entraîner certains acci-

dents dont la gravité impose souvent l'arrêt du traitement : nous pouvons citer parmi les principaux : *la stomatite*, très fréquente, *l'entérite*, *les érythèmes*, *l'albuminurie*, *l'anémie*.

Les premiers essais de traitement mercuriel, appliqués vers 1500, provoquèrent des complications extrêmement graves, qui d'ailleurs à cette époque étaient jugées nécessaires, car on les considérait comme les témoins de l'action bienfaisante du médicament ; jusqu'en 1770, on administrait encore à Bicêtre les « Grands Remèdes ». Les malades de ce temps enduraient un réel martyre dû à la thérapeutique mercurielle : la sialorrhée, la diarrhée, les ulcères de la bouche, la nécrose du maxillaire étaient monnaie courante chez les malheureux atteints du « mal de Naples ».

Cependant, malgré les difficultés de l'emploi du mercure, malgré les accidents graves qu'il causait et la répulsion qu'il inspirait aux malades, il resta longtemps le seul agent thérapeutique capable de lutter efficacement contre la syphilis.

L'iodure de potassium fut ensuite utilisé, surtout à titre de complément du traitement mercuriel, et il connut à un moment une grande faveur.

Ses inconvénients, minimes si on les compare à ceux du mercure, consistaient surtout en une saveur métallique de la bouche ; on constatait souvent du coryza, du larmoiement, de la laryngite ; moins fréquemment des troubles gastriques, des œdèmes (œdème laryngé ou pulmonaire), de l'acné iodique, et parfois de la *grippe iodique* (Fournier).

Enfin, après les travaux d'Ehrlich et Hata, l'arsenic entra définitivement dans l'arsenal thérapeutique.

L'arsenic trivalent fut le premier employé (le 606 fut découvert en 1910). Le 606 connut rapidement une grande vogue, car il apportait un appoint extrêmement puissant dans le traitement anti-syphilitique en entraînant, en partie, une stérilisation presque immédiate des lésions contagieuses. Malheureusement, sa grande toxicité et les difficultés de son administration ont limité son emploi. La découverte du 914, plus maniable et mieux toléré, est venue confirmer, en 1913, la valeur tréponémicide de l'arsenic, qui resta le grand médicament anti-syphilitique jusqu'en 1927. (Cf. *Thèse de Tiran : Etude de l'Arsenorésistance*, Lyon, 1932.) Jusqu'à cette date, il fut le plus employé, malgré ses accidents qui sont nombreux. Les principaux sont :

La crise nitritoïde, si souvent décrite et étudiée, les réactions fébriles, les complications cutanées (érythrodermie vésiculo-œdémateuse, érythème scarlatiniforme), les crises convulsives, les névrites, les ictères. Plus rarement on constate des complications oculaires, rénales (albuminurie) et sanguines.

L'arsenic pentavalent, sous l'impulsion d'auteurs français, prit une place importante dans le traitement de certaines manifestations nerveuses de la syphilis (P. G.).

Ses accidents sont moins caractéristiques et moins marqués que ceux de l'astrivalent : l'absorption par voie buccale détermine parfois des troubles digestifs ; par voie sous-cutanée, le plus grand danger est la *névrite optique* et les accidents cutanés.

Nous en arrivons enfin au dernier agent thérapeutique, introduit dans le traitement antisyphilitique par les auteurs français : le **Bismuth**.

Entrevue pour la première fois en France par Balzer en 1889, l'action antisyphilitique du bismuth ne fut admise pratiquement que trente ans plus tard, à la suite des travaux de Santon et Robert, et surtout de Sazerac et Levaditi (1921) : il se révéla d'un emploi commode et d'une grande activité tréponémicide, ce qui le fit préférer au 914, dont on constatait à la même époque l'affaiblissement du pouvoir antisyphilitique.

On se servit tout d'abord des solutions aqueuses de bismuth solubilisé : elles sont aujourd'hui peu utilisées, car elles sont douloureuses et donnent facilement de la stomatite ; on leur substitua les suspensions de Bi ; dans ces suspensions, le Bi est à l'état insoluble.

Il existe :

soit des *suspensions dans l'eau* ;

soit des *suspensions dans l'huile* :

le métal s'y trouve à l'état d'hydroxyde de Bi, d'iodobismuthate de quinine ou de carbonate de Bi.

Enfin il existe des *solutions huileuses* :

campho-carbonate de Bi liposoluble.

Leur absorption est rapide et leur activité thérapeutique bonne.

Si l'on veut comparer le bismuth aux autres agents antisyphilitiques, on peut, en gros, dire qu'il est supérieur à l'arsenic. Son emploi est plus commode, son action est plus sûre que celle des autres médicaments et ses injections, intramusculaires, sont plus faciles à faire et à supporter que les injections intraveineuses.

Il est indiqué dans tous les états de la syphilis, sauf la paralysie générale où il est à peu près inefficace ; il trouve une action de choix dans la syphilis arséno-résistante et peut être associé en un traitement mixte à l'arsenic.

Malheureusement, comme tous les agents thérapeutiques qui l'ont précédé, il n'est pas exempt d'inconvénients.

Mis à part les cas de *Bismutho-résistance*, encore exceptionnels aujourd'hui (Fièrè, *Thèse*, Lyon, 1934), les incidents et les accidents les plus fréquemment observés dans la thérapeutique bismuthique peuvent se ranger en trois classes :

- 1° accidents locaux ;
- 2° accidents d'élimination ;
- 3° accidents généraux.

1° ACCIDENTS LOCAUX.

Les injections intramusculaires de Bi sont parfois *douloureuses* ; elles peuvent même, le plus souvent par une mauvaise technique, amener une *embolie artérielle* souvent très dangereuse. (*Thèse* Ribollet, Lyon, 1934).

Les *abcès bismuthiques* ont été signalés, mais sont assez rares.

2° ACCIDENTS D'ÉLIMINATION.

Ils proviendraient d'une accumulation de Bi et d'une élimination anormale par les glandes salivaires et la muqueuse buccale.

Les complications buccales et dentaires observées sont les suivantes :

Le liseré bismuthique : liseré noirâtre du sillon gingivo-dentaire, s'étendant parfois à la muqueuse avoisinante.

La stomatite bismuthique : elle apparaît toujours, comme la stomatite mercurielle, chez des sujets dont la denture est en mauvais état (chicots, caries, pyorrhée alvéola-dentaire des fumeurs) : elle peut présenter tous les degrés, mais en général est bénigne, revêtant très exceptionnellement une forme grave (nécrose).

3° LES ACCIDENTS GÉNÉRAUX.

Ce sont :

l'ictère (thèse de Devriendt, Lille, 1932) ;

la néphrite, l'albuminurie ;

la polynévrite ;

les crises diarrhéiques.

S'ajoutant à tous ces inconvénients plusieurs fois décrits et bien connus, existe une complication d'ordre général que l'on a diagnostiquée et mise en évidence il y a peu de temps : auparavant, elle était rangée sous le nom de « troubles généraux » :

Asthénie bismuthique, fièvre, malaises, lassitude, anorexie, etc... dus au Bi.

Actuellement, on est en droit d'identifier exactement ces processus fébriles et déprimants et MM. Gaté et H. Gardère ont pu ainsi décrire, en 1927 :

La Grippe Bismuthique

qui mérite une description et une étude pour ses symptômes qui peuvent prêter à confusion et égarer le médecin traitant.

Sa pathogénie restée longtemps obscure et indéterminée, présente un grand intérêt scientifique et pratique.

CHAPITRE PREMIER

SYMPTOMATOLOGIE DE LA GRIPPE BISMUTHIQUE

SEPT OBSERVATIONS

La grippe bismuthique, qui présente des ressemblances profondes avec la grippe infectieuse, rappelle en tous points les syndromes déjà décrits sous le nom de *grippe iodique* et de *grippe mercurielle* (Fournier).

Très rapidement après l'injection, le soir même, le malade ressent les premiers phénomènes généraux de la grippe banale : *malaise, frissons, torpeur, lassitude, céphalée*. La *fièvre constante* varie de 38° à 40°.

Les symptômes du début s'amplifient : la *courbature* apparaît, le malade accuse des *douleurs musculaires et articulaires* ; l'état digestif est celui des infections fébriles : *anorexie, langue saburrale*.

Autant les phénomènes généraux sont intenses, autant les *signes pulmonaires* sont discrets : le plus souvent ils passent *inaperçus*.

Exceptionnellement on constate un catarrhe broncho-trachéal.

Encore plus exceptionnellement on a pu découvrir des phénomènes pulmonaires nettement marqués : point de côté, *dyspnée*, toux sèche et quinteuse, expectoration muco-purulente.

A l'examen on a pu, dans ces cas, trouver des foyers de râles fins et des gros râles de broncho-alvéolite.

Les *urines* présentent des caractères fébriles : elles sont *rare*s, *très colorées*, mais ne contiennent que très rarement de l'albumine.

Après suspension du traitement, l'accès grippal évolue normalement vers la guérison en trois ou quatre jours : la température revient peu à peu à la normale ; les courbatures et l'anorexie persistent parfois quelques jours.

En général, la grippe bismuthique typique évolue sans autres symptômes d'intolérance au Bi : ni stomatite(ni liseré brunâtre ; parfois, au contraire, elle coïncide avec des phénomènes d'intolérance divers et des accidents nombreux : nous rapportons à cet effet l'observation n° 1 (p. 21) de MM. Gaté et H. Gardère, qui présente un grand intérêt du fait de la multiplicité des phénomènes d'intolérance associés à une grippe Bi nettement caractérisée et accompagnée de signes pulmonaires importants.

Dans cette observation, la grippe thoracique s'est montrée particulièrement sévère et les phénomènes pulmonaires ont été bien marqués : dyspnée asthmatiforme, toux incessante avec expectoration muco-purulente ; à l'auscultation, présence de signes de broncho-alvéolite. Cette grippe a été déclenchée en même

temps que la stomatite et la guérison n'est survenue qu'au bout de 15 jours.

Mais il faut remarquer que ce malade, ancien asthmatique, présentait une sclérose pulmonaire diffuse avec induration cicatricielle du sommet droit.

Ces lésions ont certainement favorisé l'apparition des accidents respiratoires, soit en créant une région de moindre résistance, soit en sensibilisant particulièrement le tissu pulmonaire à l'intolérance ; de même l'influence du Bi a pu réveiller un asthme plus ou moins bien guéri.

Si le tableau clinique et la symptomatologie de la grippe Bi varient peu, son apparition peut avoir lieu à des périodes très variables d'un traitement.

Dans les observations que nous rapportons, trois cas de grippe sont survenus le soir même de la première injection de la première série thérapeutique (Observations II, III, VII).

Au contraire, dans les observations I, IV, V, VI, les premières injections ont été bien tolérées et ce n'est qu'après des semaines, parfois des mois, que la reprise du traitement a déterminé dans chacun de ces cas une grippe très nette.

En résumé :

La grippe bismuthique est avant tout caractérisée par une *réaction fébrile* accompagnée de courbatures, de douleurs musculaires et articulaires et de malaises généraux : céphalée, asthénie, anorexie, etc...

Il est à remarquer que ces divers symptômes peuvent

présenter une importance variable suivant les cas : on constate parfois après la piqûre une légère poussée thermique avec un peu d'*asthénie*, sans autres phénomènes. La réaction peut même être assez discrète pour passer inaperçue : le malade se plaint d'un peu de fatigue, d'anorexie et de lassitude et l'entourage ne songe pas à la grippe bismuthique.

En plus de ces formes frustes de grippe Bi, les symptômes énumérés plus haut peuvent se manifester n'est que lorsqu'ils se réunissent en un SYNDROME BIEN isolément à la suite du traitement bismuthique : ce DÉFINI, que l'on peut réellement parler de

Grippe Bismuthique

Cet accident est assez fréquemment observé, d'après une statistique de Vigne, portant sur 6.426 malades avec 202 accidents (pourcentage de 8,8 %), on constaterait que la grippe Bi viendrait immédiatement après la stomatite et constituerait 10 % des accidents dus au bismuth.

En réalité, il semble que cette réaction soit moins fréquente, mais ainsi que nous l'avons vu, les formes légères et passagères n'attirent pas l'attention et passent souvent inaperçues.

Nous avons pu grouper, dans notre travail, les sept observations suivantes, dont la plupart a été étudiée, au point de vue biologique, comme nous le verrons plus loin.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Publiée par MM. J. GATÉ et H. GARDÈRE en 1926.

Aucune épreuve biologique n'a été tentée dans cette observation : à cette époque l'étude de la grippe bismuthique commençait à peine.

Accidents bismuthiques multiples : stomatite ulcéreuse, manifestations pulmonaires (grippe bismuthique à forme thoracique), érythrodermie.

D..., âgé de 54 ans.

A 19 ans, chancre génital avec bubon de l'aîne incisé.

Pas de roséole, pas de céphalée, n'a pas reçu de traitement antisiphilitique.

Trois ans de service militaire sans aucune maladie.

A 35 ans, congestion pulmonaire *a frigore*.

A 39 ans, présente une série de crises d'asthme que trois saisons au Mont-Dore ont fait disparaître jusqu'à ces derniers temps de manière à peu près complète.

Ethylisme avoué. Présente d'ailleurs un foie gros, dur, et lisse.

Douleurs fulgurantes depuis des années.

Installation progressive d'arthropathies nerveuses du genou et de la hanche droite.

Examen : Signes de la série tabétique : Abolition du réflexe rotulien gauche, signe d'Argyll-Roberston bilatéral. Arthropathies tabétiques d'aspect typique. Le foie déborde très largement les fausses côtes, il est très dur, le bord inférieur est tranchant, la face supérieure très lisse au palper.

Pas d'hypertrophie splénique ; pas d'ascite, pas d'œdème. Les poumons présentent de l'emphysème diffus ; au sommet droit, on note une large zone de matité avec exagération des vibrations vocales et respiration fibreuse sans râles.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Traitement : Fin juillet 1926, on commence une série de douze injections d'iodo-bismuthate de quinine, sans aucun incident. Après un mois de repos, le traitement est repris et après la deuxième injection éclatent les accidents d'intolérance :

Le malade éprouve une courbature générale avec céphalée. Il présente une série de crises d'asthme répétées plusieurs fois dans la journée, entre lesquelles il reste anhélant et tousse presque sans arrêt. Il souffre des dents, a un peu de trismus, salive abondamment et s'alimente avec difficulté.

On note, dès le début, des lésions de stomatite ulcéreuse occupant la face interne de la joue droite en

contact avec la dentition. Les gencives présentent à la base des dents un liseré brunâtre.

L'examen du poumon fait entendre de gros râles de broncho-alvéolite diffuse, mais prédominant aux bases. Les urines ne contiennent pas d'albumine.

Ces accidents buccaux et pulmonaires rétrocedent lentement avec l'arrêt du traitement bismuthique et une thérapeutique banale. Ils font place à un prurit généralisé très pénible, qui entraîne l'insomnie.

En même temps apparaissent des lésions érythémateuses très prurigineuses des mains, des pieds, des genoux. Des vésicules de dimensions variables se produisent, et les lésions deviennent rapidement suintantes.

A dater de ce moment, commence pour le malade un martyre de plusieurs mois. Les démangeaisons sont incessantes et ne se calment pour quelques heures qu'à la suite d'applications sur tout le corps d'une crème stovainée. Les lésions suintantes des mains et des pieds subissent des alternatives de régression et d'aggravation pendant plus de trois mois, sans arriver à une cicatrisation complète.

A plusieurs reprises se déclarent des crises d'asthme ou des crises de douleurs fulgurantes (qui avaient cependant disparu à la suite de la première série d'injections bismuthiques).

L'appétit est très diminué, le malade perd ses forces et s'anémie sous l'influence de l'insomnie, de l'excitation nerveuse et de l'hyponutrition.

Actuellement, quatre mois après le début de ces phénomènes d'intolérance, le malade s'est beaucoup

amélioré, mais n'est pas encore guéri. Si la stomatite et les phénomènes pulmonaires ont cédé définitivement en une quinzaine de jours, le prurit et les lésions cutanées sont donc demeurées rebelles à un traitement de quatre mois.

OBSERVATION II

Publiée par MM. GATÉ, THIERS et P. CUILLERET.

Grippe bismuthique provoquée par des injections de camphocarbonate de bismuth, chez une malade atteinte de radiculite syphilitique, de rhumatisme gonococcique et ayant présenté, un an auparavant, une grippe infectieuse compliquée d'albuminurie. Guérison de la grippe bismuthique par continuation du traitement.

ÉPREUVES BIOLOGIQUES :

1° *Intradermo-réaction* : négative.

2° *Epreuve de Prausnitz et Küstner* : positive.

3° *Sensibilisation passive au cobaye*. positive (au cours de la grippe bismuthique et après sa guérison).

Y..., âgée de 50 ans, est hospitalisée à l'Hôtel-Dieu (service de M. le Professeur Pic) pour une violente talalgie et douleurs dans les genoux. Cette malade fait, il y a un an, un premier séjour à la salle Saint-Roch, à l'occasion d'une grippe infectieuse compliquée d'une albuminurie légère. Un examen complet nous montre qu'elle présente des cicatrices de syphilides cutanées thoraciques, qu'elle souffre de douleurs en éclair dans

le domaine des intercostaux, que les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis. La réaction de Bordet-Wassermann est positive dans le sang et, en plus, elle sait avoir été contaminée, il y a dix ans, par son mari (plaques muqueuses buccales ayant coïncidé avec l'éruption dont on trouve actuellement les cicatrices). La grippe infectieuse guérie, nous instituons un traitement spécifique prudent : nous commençons par du cyanure de mercure (12 injections), en surveillant l'albuminurie, puis nous faisons une série d'acétylarsan. Le traitement fut très bien supporté, l'albuminurie alla en diminuant au cours du traitement mercuriel, il n'y eut aucune lésion de stomatite. Mais les deux premières injections de cyanure de mercure provoquèrent une reprise des douleurs en éclair, que guérit entièrement la continuation de la thérapeutique : il s'agissait donc certainement d'une réaction d'Herxheimer douloureuse, comme il est banal d'en constater lorsqu'on s'attaque à un tabès qui n'a jamais été traité.

La malade sort très améliorée et nous lui prescrivons du sirop de Gilbert à prendre les quinze premiers jours de chaque mois. Celui-ci, à l'inverse du cyanure de mercure, provoqua une stomatite légère qui n'empêcha pas la malade de reprendre son traitement.

Mais au bout d'un an apparaissent des phénomènes douloureux de rhumatisme gonococcique, comme le font admettre l'existence de pertes blanches abondantes et l'image radiographique.

Devant l'intensité des douleurs, la malade doit se faire hospitaliser à nouveau, et nous décidons d'avoir

recours à la vaccinothérapie antigonococcique. Mais à cause du terrain syphilitique et suivant l'enseignement de M. Favre, nous commençons par instituer un traitement spécifique, en utilisant le bismuth sous forme de campho-carbonate de Bi liposoluble. Le soir même de la première piqûre (1/2 cmc.), la malade qui avait une température subfébrile à 37° 5, se met à frissonner en même temps que sa température monte à 38°. Le lendemain, elle présente un peu d'enclenchement, une sensation de courbature intense et une asthénie extrêmement marquée avec oligurie foncée sans albuminurie.

Spontanément, elle nous déclare « qu'elle a la grippe », tant les troubles qu'elle ressent s'identifient avec ceux dont elle s'était plaint lorsque, un an auparavant, elle avait présenté une véritable grippe infectieuse.

Nous portons le diagnostic de grippe bismuthique ; nous laissons pendant une semaine la malade sans traitement et, comme les phénomènes présentés par elle n'avaient pas une intensité redoutable, nous faisons pratiquer une injection d'un centimètre cube de campho-carbonate de bismuth ; aussitôt la même scène clinique se reproduit : élévation thermique à 38°, courbature, asthénie. Nous avons continué le bismuth avec une seule injection par semaine : les quatre premières injections ont déclenché une grippe, qui est allée en s'atténuant progressivement ; à partir de la cinquième, il n'y eut plus de réactions fébriles, mais la malade restait lasse pendant deux jours. Enfin, à partir envi-

ron de la neuvième injection, cette sensation d'asthénie a entièrement disparu, la malade conservait la fébricule à $37^{\circ}3-37^{\circ}5$, qu'elle présentait à son entrée. Il est à noter que, au cours de ses réactions « grippales », la malade n'a jamais présenté de douleurs, soit nerveuses, soit articulaires, ni d'albuminurie. Ultérieurement, nous avons institué un traitement vaccinothérapique qui a provoqué des réactions locales assez violentes, avec réaction thermique, mais sans phénomènes « grippaux », et qui a entraîné une amélioration considérable des douleurs articulaires et talonnières.

En résumé : il s'agit d'une grippe bismuthique chez une ancienne syphilitique ayant présenté un an auparavant une grippe infectieuse authentique avec albuminurie.

Cette grippe bismuthique n'a coïncidé avec aucun phénomène d'intoxication (ni stomatite, ni albuminurie) et a guéri par la continuation de la thérapeutique.

EPREUVES BIOLOGIQUES :

1° *Epreuve de Prausnitz et Küstner* : positive.

2° *Intradermo-réaction* : réaction trop faible pour être considérée comme valable.

3° *Epreuve de la sensibilisation passive au cobaye* :

A) *Au cours de la poussée grippale* : Après la deuxième injection de Bi, deux cobayes sont préparés par injection intracardiaque de 1 cmc. 5 de sérum sanguin de la malade. Aucune réaction consécutive.

Vingt minutes après : chaque animal reçoit une injection seconde intracardiaque de $1/2$ cmc. d'une dilution d'un sel de Bi (1 cmc. de tartrobi Roche dans 30 cmc. de sérum physiologique ; cette dilution est inoffensive pour le cobaye témoin qui en reçoit une injection de $1/2$ cmc. intracardiaque).

Le premier cobaye n'éprouve aucun trouble à la suite de cette injection seconde.

Le deuxième cobaye, 3 minutes après l'injection seconde, fait un choc anaphylactique typique (chute sur le côté, mouvements convulsifs des pattes, défécation, puis rétablissement et longue phase dyspnéique ; nouvelle crise avec étonnement et hérisssement du poil, puis dyspnée et guérison). DONC ÉPREUVE POSITIVE.

B) *Mêmes expériences à la fin du traitement bismuthique* : alors que la malade ne présentait aucun malaise après les injections de médicament.

Deux cobayes sont préparés et « déclenchés » comme ci-dessus :

Le premier, quelques minutes après l'injection déchaînante, présente une crise dyspnéique spontanément curable qu'il est difficile d'interpréter.

Le deuxième, deux minutes après l'injection déchaînante, fait un choc typique (dyspnée, éternuement, hérisssement du poil et grande crise convulsive mortelle).

Autopsie : petit hémopéricarde.

DONC ÉPREUVE POSITIVE.

OBSERVATION III

Publiée par MM. GATÉ, THIERS et P. CUILLERET.

Grippe bismuthique typique survenue chez un syphilitique ancien et alcoolique, à la suite d'une injection de campho-carbonate de Bi.

EPREUVES BIOLOGIQUES :

Sensibilisation passive au cobaye : négative, au cours des accidents ; **POSITIVE**, deux mois après.

X..., âgé de 40 ans, est hospitalisé pour une hémiplégie avec contracture datant de cinq ans.

L'interrogatoire révèle l'existence d'un éthylisme certain. Le malade ne présente cependant aucun signe cirrhotique. Les urines ne contiennent pas d'albumine. La tension artérielle est de 15/8.

La réaction de Wassermann est très positive dans le sang. Interrogé dans ce sens, le malade raconte qu'il aurait eu la syphilis il y a longtemps, sans qu'il soit possible de lui faire préciser la date exacte de sa contamination. Un fait est certain, c'est que sa syphilis n'a jamais été traitée sérieusement.

Dès son entrée à l'hôpital, on institue un traitement au bismuth par injections intramusculaires de campho-carbonate de Bi. Le malade reçoit, un matin, une injection intramusculaire de 1/2 cmc. de médicament. Le soir du même jour, on note l'apparition des symptômes suivants : frisson violent avec brusque élévation de la température à 39°, diminution des urines qui

sont hautes en couleur sans albumine, courbature violente, aucun signe pulmonaire, rien de particulier au niveau du point de l'injection.

Cet état grippal persiste 48 heures, puis tout rentre dans l'ordre.

On n'ose pas, à ce moment, continuer la thérapeutique par le Bi, et l'on fait alors au malade une série d'injections intraveineuses de cyanure de mercure qui sont très bien tolérées.

A la suite de ce traitement, l'état du malade s'améliore nettement.

ÉPREUVES BIOLOGIQUES :

Sensibilisation passive au cobaye :

1° Au cours des accidents fébriles (pendant l'hospitalisation du malade) :

Un premier cobaye (témoin) reçoit une injection intracardiaque de 1/2 cmc. d'une solution de sel de bismuth (1 cmc. de tartrobi Roche dans 30 cmc. de sérum artificiel). A la suite de cette injection, le cobaye ne présente aucun trouble particulier. La dilution antigène n'est donc pas nocive pour cet animal.

Deux cobayes sont préparés par injection intracardiaque de sérum sanguin du malade, l'une de 1 cmc., l'autre de 2 cmc. Les deux animaux supportent sans trouble cette première inoculation.

Vingt minutes après, ces deux cobayes reçoivent chacun, en injection intracardiaque, 1/2 cmc de la solution de sel de Bi. Aucun trouble n'est produit chez ces animaux par cette injection seconde : l'épreuve est donc négative.

2° Deux mois après, le malade revient consulter. On en profite pour pratiquer à ce moment une nouvelle épreuve de sensibilisation passive au cobaye.

Deux cobayes sont préparés par injection intracardiaque de 1 cmc. 5 de sérum du malade, qu'ils supportent parfaitement.

Vingt minutes après, chacun de ces animaux reçoit une injection intracardiaque de 1/2 cmc. de la solution de sel de Bi (la même qui fut utilisée dans les expériences précédentes).

Deux minutes après cette injection déchaînante, les deux cobayes font respectivement un choc anaphylactique typique : prurit, hérisssement du poil, trois séries de crises convulsives avec phases toniques, cloniques, puis état subcomateux durant quelques minutes, et finalement guérison spontanée.

Autopsie : pas de lésions.

DONC L'ÉPREUVE EST POSITIVE.

OBSERVATION IV

Publiée par le Docteur GATÉ.

Syphilis primaire traitée depuis le début par le bismuth sans aucun inconvénient. Un an et demi après les premières injections, la reprise du traitement déclenche une grippe bismuthique typique. Les épreuves biologiques n'ont pas été tentées. La continuation de la thérapeutique fait disparaître les phénomènes grippeux et n'entraîne aucun nouvel incident.

M. X..., 52 ans. Accident primitif en mars 1932 : soigné régulièrement, n'a jamais eu, depuis le début, de manifestations syphilitiques ; constamment traité par des sels de Bi insolubles (hydroxyde de bismuth radifère).

En novembre 1933, début d'une nouvelle série de bismuth ; la première et la deuxième injections faites à trois jours d'intervalle, se passent sans incident ; quelques minutes après la troisième injection (faite à 19 heures), le malade a quelques accès d'une petite toux sèche sans point de côté ; aucune douleur locale, Le malade rentre chez lui : à 21 heures, il est pris d'un accès de fièvre (température à 39°) avec frissons ; la nuit est mauvaise ; le lendemain, la température est à $37^{\circ}5$, mais le sujet est las, se sent courbaturé, les masses musculaires sont douloureuses, anorexie et état saburral des voies digestives ; pas de signes pulmonaires ; le même soir, la température est à 38° ; au bout de quatre ou cinq jours, la température est revenue à la normale, mais il persiste de la courbature et de l'anorexie. On reprend le traitement et l'on fait (4^e injection) 1/2 cmc. d'hydroxyde de Bi ; pas d'incident ; de cinq en cinq jours, on fait ensuite 1 cmc., puis 1 cmc. 5, enfin toute l'ampoule (2 cmc.) de bismuth. Le sujet n'accuse pas, au cours de la poursuite du traitement, de nouveaux accidents, la température prise après chaque nouvelle injection reste normale, la courbature disparaît complètement, l'appétit revient. On termine la série bismuthique sans incident.

En somme : PARFAITE INNOCUITÉ DE LA POURSUITE DU TRAITEMENT.

OBSERVATION V

Publiée par le Docteur P. CUILLERET.

Syphilis primaire traitée à la fois par le cyanure de mercure et le bismuth : légers incidents au cours de ce traitement (douleurs rhumatismales, gingivite). Le traitement bismuthique est instauré seul : dans le courant de la cinquième série : grippe bismuthique nettement marquée.

LA THÉRAPEUTIQUE EST CONTINUÉE SANS AUCUN INCIDENT.

M. C..., 32 ans. Accident primitif en avril 1932. Première série d'attaque mixte au cyanure de mercure et à l'hydroxyde de bismuth (trois injections de 1 centigramme de Hg Cy et deux injections de Bi par semaine).

Au cours de ce premier traitement, apparition de douleurs rhumatismales, qui cèdent rapidement au salicylate de soude per os (la cure spécifique étant continuée malgré ces incidents); légère gingivite à la fin du traitement, sans albuminurie. Les trois séries suivantes (bismuth insoluble, novar, huile grise) sont parfaitement bien tolérées sans aucun incident. La cinquième série est faite au bismuth lipo-soluble (deux injections par semaine de 8 cgr. de bismuth chacune).

Les trois premières injections se passent sans incident; au cours de la quatrième, légère douleur locale, puis impression désagréable de chatouillement laryngé avec toux sèche et quinteuse pendant quelques minutes,

obligation de la position couchée, car le malade éprouve un malaise subit avec sensations syncopales, tous incidents qui cèdent en quelques minutes au repos. Le lendemain, le malade s'éveille très courbaturé avec douleurs rhumatoïdes généralisées, myalgie, température à 39°, frissons qui se répètent dans la journée; les douleurs résident surtout dans les muscles des membres inférieurs, mais aussi dans les épaules, inappétence, état saburral des voies digestives, pas de point de côté, ni signes pulmonaires, aucune réaction au point d'injection (ni douleur, ni gonflement, ni rougeur). Disparition brusque de tous ces phénomènes au troisième jour (le malade n'a pris que de l'aspirine). MALGRÉ CELA LA SÉRIE BISMUTHIQUE EST CONTINUÉE AU MÊME RYTHME SANS NOUVEL INCIDENT.

OBSERVATION VI

Publiée par le Docteur GATÉ (n° 4044).

Syphilis secondaire traitée au Bi : à la quatrième injection : GRIPPE.

Epreuves biologiques : Cuti-réaction, intradermo-réaction : POSITIVES.

Sensibilisation passive au cobaye : POSITIVE.

Traitement continué et bien toléré.

Mme L..., 23 ans, est traitée dans le service de Dermato-syphiligraphie de l'Antiquaille (septembre 1931) pour une syphilis secondaire ; traitement au

bismuth lipo-soluble (deux injections par semaine de 8 cgr. de Bi chacune). Les premières injections sont bien tolérées ; à la suite de la quatrième, poussée thermique à 38°2 le soir-même de l'injection sans autre signe anormal ; les injections suivantes s'accompagnent d'un clocher thermique éphémère, mais la septième dose provoque l'apparition d'un état grippal pendant trois jours ; ni gingivite, ni albuminurie ; indolence absolue des injections ; le traitement est continué et bien toléré par la suite.

On pratique au cours de ces incidents une *cuti* et une *intradermo-réaction* au bismuth qui sont très positives : l'épreuve de la *sensibilisation passive* du cobaye (pratiquée avec du sérum prélevé au cours des incidents) est positive.

OBSERVATION VII

Publiée par le Docteur GATÉ (n° 5287).

Syphilis primaire : la première injection de Bismuth détermine une GRIPPE TYPIQUE.

Epreuves biologiques : intradermo-réaction : TRÈS POSITIVE ; cuti-réaction : négative ; sensibilisation passive : négative.

M. D... Louis, 36 ans, est admis dans le Service hospitalier de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille en décembre 1933 pour un accident primitif du sillon balano-préputial : traitement à l'hydroxyde de Bi (deux

injections par semaine); la première injection est suivie presque aussitôt d'une sensation de lourdeur assez pénible dans tout le membre inférieur gauche, qui se dissipe assez vite; mais le soir, vers 19 heures, frissons, malaise général, torpeur, courbatures généralisées, arthralgies multiples, mais surtout violentes céphalées qui empêchent tout sommeil. Le lendemain matin ces phénomènes ont complètement disparu. Quelques jours après on fait la deuxième dose de bismuth (les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine) à 10 heures; vers 16 heures, réapparition de céphalées violentes et de frissons, de courbature et de malaises généraux, la température est à 39° , pas de phénomènes locaux. Les jours suivants, l'état général s'améliore, la température reste à $38^{\circ}5$ pendant 24 heures pour être normale trois jours après l'injection: tous les phénomènes douloureux ont disparu. Cinq jours après la précédente, on fait une troisième injection de bismuth (1 cmc.) qui n'entraîne aucun phénomène anormal, ni local, ni général. Les semaines suivantes, le traitement est poursuivi au rythme habituel de deux injections par semaine: il est parfaitement bien toléré.

Une *intradermo-réaction au bismuth* se montre TRÈS POSITIVE: la cuti-réaction est négative, la sensibilisation passive au cobaye est négative (ces épreuves ont été faites au cours des accidents); mais l'*intradermo* est très positive.

CHAPITRE II

ÉTUDE DES DIVERSES PATHOGÉNIES PROPOSÉES POUR LA GRIPPE BISMUTHIQUE

On a constaté que certains *métaux lourds* (Hg et Bi surtout) pouvaient provoquer un syndrome présentant beaucoup de ressemblances avec la grippe infectieuse, ce qui fit donner à ce syndrome, par analogie, le nom de « *grippe mercurielle* » par Fournier dans le cas du mercure, et de « *grippe bismuthique* » par MM. Gaté et H. Gardère dans le cas du bismuth.

Cet accident était déclenché par ces deux médicaments sous la forme utilisée en thérapeutique anti-syphilitique, il passa longtemps inaperçu : il se présentait en effet sous la forme d'une réaction fébrile aiguë, sans autre manifestation d'intolérance au Bi : ni stomatite, ni albuminurie ; devant ce phénomène on se bornait à dire : « le malade ne supporte pas le médicament », et à changer le traitement.

La pathogénie de la grippe bismuthique, après être restée longtemps obscure, n'a été vraiment bien étudiée que ces dernières années. Si cette étude présente en

effet un intérêt scientifique et biologique indiscutable, elle est aussi, au point de vue pratique, d'une grande importance : car, d'après elle, on peut être amené à continuer, ou à abandonner le traitement.

Plusieurs explications pathogéniques ont été proposées ; on a invoqué :

1° *Une réaction de biotropisme.*

2° *Une réaction d'intoxication.*

3° *Une réaction d'hypersensibilité.*

Nous allons étudier successivement ces diverses pathogénies.

I°. — Réaction de biotropisme

D'après les théories de Milian (1920) on distingue deux sortes de réactions biotrophiques :

- a) un biotropisme direct ;
- b) un biotropisme indirect.

a) **Biotropisme direct**

Il est surtout connu sous le nom de *réactions focales* : c'est l'aggravation passagère des lésions contre lesquelles est dirigée la thérapeutique en cause.

On peut citer comme exemple les réactions douloureuses provoquées dans les affections rhumatismales par le soufre, l'aggravation éphémère de l'angine diphthérique traitée par le sérum, les réactions congestives des tuberculeux soignés par l'aurothérapie, enfin

Les réactions d'Herxheimer

Les réactions d'Herxheimer fébriles apparaissent fréquemment dans les traitements anti-syphilitiques : elles consistent en une *poussée fébrile initiale* constante, qui suit les premières injections chez un syphilitique récent coïncidant avec une *accentuation précoce* et une *exagération des manifestations cutanées, viscérales ou humores*.

Après la continuation du traitement, ces phénomènes disparaissent.

Ces réactions ont une individualité et une réalité incontestables.

Leur mécanisme est assez obscur : l'explication la plus logique qu'on puisse en donner semble contenue dans cette loi de pharmacodynamique qui dit que : « tout agent qui provoque à une dose donnée (c'est-à-dire suffisante) une action déterminée (c'est-à-dire curatrice), peut provoquer à une autre dose (qui peut être insuffisante) une action inverse ».

Cette loi paraît être une définition des réactions focales.

Il ne faut pas oublier que dans la réaction d'Herxheimer on assiste à une sorte d'excitation et d'hyperactivité passagère de l'agent pathogène contre lequel est dirigée la thérapeutique (tréponème dans le cas de la syphilis), ce qui, par suite logique, entraîne une aggravation des lésions causées par cet agent.

La grippe bismuthique est-elle une réaction d'Herxheimer?

Deux faits pourraient le faire supposer :

- 1° *la poussée thermique initiale ;*
- 2° *la cessation des accidents constatés après la reprise du traitement.*

Mais dans les observations que nous allons produire, une seule, l'observation I, présente une réaction d'Herxheimer à peu près probante : mais cette réaction fut due au traitement par le cyanure de mercure, dont les deux premières injections avaient provoqué chez cete femme la réapparition des douleurs fulgurantes.

Or, au bout d'un an, la thérapeutique bismuthique fut appliquée pour la première fois à cette malade et elle présenta alors une réaction fébrile très nette avec *fièvre, asthénie, courbature, oligurie, etc...*, bref tous les caractères de la grippe infectieuse et non une simple poussée thermique : *de plus il n'y eut pas comme précédemment la réapparition des phénomènes douloureux.*

Donc il semble impossible de conclure à une réaction d'Herxheimer type.

b) Biotropisme indirect

Milian admet que l'introduction d'un médicament ou d'une substance médicamenteuse dans l'organisme

peut exalter non seulement la vitalité et la virulence du germe infectieux contre lequel est dirigé le traitement en cause (réaction focale), mais également la virulence d'un germe banal préexistant.

Milian a donné comme exemple une poussée de furonculose déclenchée par l'arsénothérapie chez un syphilitique âgé de 40 ans, et ayant eu vingt ans auparavant une furonculose apparemment guérie.

On peut rapporter également un cas fort démonstratif de biotropisme : certains sujets traités par des injections intramusculaires de quinine présentent un tétanos aigu. Vincent a démontré que ce tétanos ne provenait pas d'une faute d'aseptie des ampoules ou des injections, mais qu'il était dû à une exaltation brusque de la virulence des spores tétaniques existant chez le malade et fort bien tolérées jusque-là.

Dans tous ces cas on peut admettre que l'introduction d'un médicament dans l'organisme ait pu réellement augmenter la virulence d'un germe existant à l'état latent.

Pour soutenir l'existence de *réaction biotropique*, Milian invoque les arguments suivants :

1° En présence d'une réaction supposée d'origine biotropique, il ne peut s'agir d'intoxication ou de sensibilisation, pour des raisons d'ordre clinique et biologique.

Cliniquement : la continuation de la thérapeutique amène la guérison des accidents.

Biologiquement : Milian déclare n'avoir jamais pu mettre en évidence les critères biologiques de sensibilisation (cuti et intradermo-réactions, épreuves de la sensibilisation passive).

A ces arguments, nous répondrons que :

Cliniquement, il n'est pas toujours exact que la continuation du traitement entraîne la cessation des phénomènes biotropiques : beaucoup d'auteurs sont opposés à cette manière de voir.

D'ailleurs, même si le fait était exact, il n'aurait pas de valeur, car nous démontrerons que la reprise de la thérapeutique à doses normales permet d'atténuer et de faire disparaître un accident de sensibilisation.

Biologiquement : nous verrons à la fin de cette étude que pour que les signes biologiques de sensibilisation aient une valeur réelle, il convient de suivre une technique stricte et précise. Milian n'a utilisé que les épreuves pouvant prêter à confusion. Des critères absolus de sensibilisation, employés par des expérimentateurs consciencieux d'une façon rigoureuse, ont donné des résultats très probants que nous étudierons plus loin.

2° Le deuxième argument de Milian est de prouver qu'il s'agit d'accidents de nature infectieuse, en démontrant que dans chaque réaction biotrope, il y avait chez le malade préexistence du germe qui déterminerait l'affection constatée.

Si cette opinion est soutenable pour les cas de furonculose et de tétanos, il est beaucoup plus difficile de l'appliquer à la grippe bismuthique : la preuve bactériologique, la seule convaincante, manquant totalement dans ce cas, car le virus grippal reste inconnu.

On peut en outre reprocher à cette théorie de poser le fait accompli sans l'expliquer et de ne pas se donner la peine de connaître le mécanisme exact de cette pathogénie, en démontrant comment, dans le cas d'une

furunculose, un médicament peut exalter la virulence d'un staphylocoque ou diminuer la résistance de l'organisme vis-à-vis de ce germe.

Malgré tout, et même sans preuve scientifique certaine, on pourrait admettre l'opinion de Milian au sujet de la grippe bismuthique, à condition que le malade ait eu la grippe antérieurement à son traitement, ou soit en incubation de grippe.

L'observation II (p. 24) paraîtrait confirmer la nature biotropique de l'accident, à condition d'accepter la théorie de Milian : la malade avait en effet présenté un an auparavant une grippe authentique.

La symptomatologie de l'accès survenu au début du traitement Bi a été si nettement grippale, que spontanément la malade a déclaré : « J'ai la grippe ».

Enfin la continuation de la thérapeutique a fait disparaître cette grippe, ce qui est également dans les idées de Milian.

Il semblerait donc que l'observation I soit un bon exemple du réveil d'une affection ancienne et latente par la chimiothérapie bismuthique.

Malgré cet argument, on peut hésiter, à juste titre, à assimiler la grippe Bi à un phénomène biotropique : il faudrait donc supposer que tous les malades présentant cet accident aient eu antérieurement une grippe infectieuse.

D'autre part, une des caractéristiques de la grippe Bi est l'absence des phénomènes pulmonaires : elle ne paraît donc pas être le réveil d'une grippe véritable.

Pour admettre l'origine biotropique de la grippe Bi, il faudrait apporter :

1° *une preuve positive* : la démonstration bactériologique de l'origine infectieuse de l'accident ; notre ignorance du virus grippal laisse la question pendante et rend cette preuve impossible.

2° *des preuves négatives* : permettant d'éliminer la sensibilisation, or nous verrons que c'est le contraire qui a lieu.

Il convient donc de ne pas négliger les arguments de Milian, mais de ne pas y ajouter trop de crédit.

La grippe Bi est-elle une réaction d'intoxication?

La réaction d'intoxication est caractérisée par l'apparition d'accidents graves ou bénins survenant après l'administration de doses médicamenteuses de beaucoup supérieures à celles tolérées normalement par un organisme sain.

Deux conditions peuvent être remplies pour qu'il y ait intoxication :

1° *Doses manifestement exagérées* (ce qui est exceptionnel).

2° *Diminution de résistance de l'organisme ou d'un organe donné, diminuant la tolérance vis-à-vis d'un médicament.*

La notion de moindre résistance d'un appareil peut être aussi envisagée.

Ainsi une lésion rénale diminue la tolérance vis-à-vis des métaux lourds néphrotopes, une lésion hépatique vis-à-vis des arsenicaux, etc...

Les variations de la tolérance individuelle sont nombreuses et variées et leur étude échappe à tout contrôle rigoureux : depuis l'intolérance idiosyncrasique qui se manifeste au début du traitement, jusqu'aux accidents d'intoxication provenant d'une accumulation du médicament et de son élimination anormale.

MM. Gaté et Gardère ont publié une observation fort intéressante, dont nous avons déjà parlé à propos de la symptomatologie de la grippe Bi, et qui semblerait répondre à la théorie de l'intoxication.

OBSERVATION I. — Dans notre observation, quatre points sont à considérer :

La chronologie des accidents qui apparaissent dès le début de la seconde série d'injections ;

La multiplicité des localisations ;

Le rôle des lésions antérieures du foie,

Et celui des lésions scléreuses du poumon.

1° *La chronologie des accidents*

Elle n'est pas absolument symptomatique d'une réaction d'intoxication ; nous verrons plus loin que les réactions allergiques peuvent se déclencher six mois après une série complète d'injections de bismuth.

Néanmoins il est possible que l'absorption par l'organisme des sels de Bi soit très lente dans certains cas : il se peut qu'à l'occasion de la reprise du traitement la dose de tolérance maxima soit dépassée, ce qui amènerait les accidents d'intoxication médicalementeuse.

L'accumulation du Bi entraînerait dans ce cas une

élimination anormale par les glandes salivaires et la muqueuse buccale, ce qui explique la *stomatite ulcéreuse*, la *sialorrhée*, la *gingivite* et le liséré brunâtre que le malade a présentés.

2° *La multiplicité des accidents*

Elle pourrait provenir réellement d'une accumulation du Bi au delà du seuil de la tolérance individuelle, qu'il s'agisse d'une tolérance plus faible ou d'une élimination insuffisante.

3° *Le rôle joué par une insuffisance hépatique*

Ce rôle serait d'importance dans ces phénomènes d'intolérance médicamenteuse.

Le malade en question, éthylique avéré, présentait un foie hypertrophié et dur, indiquant un début de cirrhose; le foie déficient, remplissant mal son rôle d'élimination des substances toxiques, favoriserait l'accumulation de ces substances et diminuerait la tolérance de l'organisme à leur égard.

4° *La grippe thoracique*

Elle s'est montrée particulièrement sévère : en plus des phénomènes généraux que nous avons déjà décrits, elle a présenté des signes pulmonaires très nets : *dyspnée*, *toux*, *expectoration muco-purulente*, et à l'auscultation *signes de broncho-alvéolite*.

Mais, ainsi que nous l'avons fait remarquer au début de cette étude, ces phénomènes sont survenus sur un poumon présentant des signes de sclérose diffuse avec

induration cicatricielle du sommet droit. Ces lésions ont sûrement favorisé les accidents.

Il peut donc s'agir, dans cette observation, d'une moindre résistance, hépatique et pulmonaire, qui aurait entraîné une susceptibilité plus grande et une tolérance amoindrie de l'organisme.

Mais il est possible également que cet organisme, sensibilisé au Bi par la première série d'injections, ait eu une *réaction allergique* à la reprise du traitement et d'autant plus violente que l'état général du sujet était fortement déficient.

Nous en arrivons en effet à la dernière explication de la pathogénie de la grippe Bi, que nous allons étudier dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III

LA GRIPPE BI CONSIDÉRÉE COMME UNE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ

La grippe Bi est-elle une réaction fébrile de sensibilisation à un antigène métallique?

Zünz a appelé *intolérance* « la propriété que possède l'organisme de manifester des symptômes spéciaux et souvent graves après l'administration de doses habituellement inoffensives de certains médicaments ».

Les accidents qui apparaissent dans ce cas sont déterminés en effet par une dose médicamenteuse bien inférieure à la dose toxique : le terme de *sensibilisation* conviendrait donc fort bien pour les cataloguer, sans confondre la sensibilisation en général avec ces modalités de sensibilisation que sont les réactions anaphylactiques ou idiosyncrasiques.

L'HYPERSENSIBILITÉ est un *cadre clinique général* groupant sous un même nom des réactions dont les étiologies peuvent être différentes (idiosyncrasie, anaphylaxie, éréthisme).

Il ne nous appartient pas de faire l'étude de l'hypersensibilité et de ses diverses modalités : ces données sortiraient du cadre de ce travail. Qu'il nous suffise d'évoquer les travaux de Richet (1902), de Billard et Maltet, de Brück (1910), de Ravaut (1911) pour en arriver à ceux de Cruveilhier, Achard et Flandin, Widal, qui tous ont étudié la question de l'antigène protéique.

A Lyon, MM. Gaté et H. Gardère, M. P. Cuilleret (Thèse, 1931 : *Allergie et accidents chimiothérapiques*), MM. Gaté, Thiers et P. Cuilleret (ouvrage récemment paru : novembre 1934 : *Accidents chimiothérapiques par hypersensibilité*), ont cherché à démontrer qu'un corps non protéique, cristalloïde, un médicament pouvait se comporter comme un antigène.

La question a été très étudiée par ces auteurs et ils ont prouvé le grand rôle joué par l'hypersensibilité dans les accidents chimiothérapiques.

Nous ne traiterons dans ce travail que les différents modes de mise en évidence d'une hypersensibilité à un antigène (le mot antigène étant pris dans le sens le plus large du mot). Pour ce faire, nous ferons de larges emprunts aux divers travaux des auteurs lyonnais cités plus haut, en particulier le livre de MM. Gaté, Thiers et P. Cuilleret : *Accidents chimiothérapiques par hypersensibilité*, où ces questions sont parfaitement exposées et mises au point. Nous n'envisagerons que les divers critères utilisés pour prouver l'existence de l'hypersensibilité dans un accident chimiothérapique, en particulier la grippe Bi, qui nous occupe spécialement.

Pour démontrer le rôle joué par l'hypersensibilité dans la pathogénie d'une manifestation pathologique, on a recours à plusieurs critères :

1° *Les critères cliniques*;

2° *Les critères de laboratoire ou biologiques.*

1° Les critères cliniques

La clinique ayant montré la première l'existence de l'hypersensibilité médicamenteuse, c'est à elle que nous devons nous adresser en premier lieu. Mais il faut bien remarquer que les critères cliniques n'ont qu'une valeur de présomption; ils ne peuvent seuls suffire à affirmer la nature allergique d'une réaction médicamenteuse anormale.

Nous étudierons tout d'abord les arguments cliniques opposés à l'intervention d'un autre facteur que *l'hypersensibilité*, c'est-à-dire ceux qui se montreront défavorables à l'hypothèse d'une réaction d'Herxheimer ou de biotropisme, et de l'intoxication.

1° *La précocité de l'accident*

En règle générale, tout accident qui se produit dès le début du traitement est un accident d'hypersensibilité.

Cette donnée n'a qu'une VALEUR D'INDICATION, car la réaction d'Herxheimer ou la réaction biotrope sont également précoces.

2° *Absence de signes d'intoxication*

L'accident d'hypersensibilité est caractérisé par ce fait que le sujet réagit à une dose médicamenteuse

normalement bien tolérée et que cette diminution de la tolérance ne provient pas d'un trouble des émonctoires ou d'une tare du système de défense antitoxique : c'est-à-dire l'absence de *lésions rénales* et de *troubles hépatiques*. Ce critère est très difficile à vérifier, car s'il est possible de bien apprécier le fonctionnement rénal d'un individu, il existe énormément d'insuffisances hépatiques légères, non décelables, mais qui suffisent à mettre le sujet en état de tolérance réduite.

3° *Absence de signes d'infection*

Ce test permettrait d'éliminer les réactions biotropiques et focales. Pour ce faire, il faudrait démontrer que l'accident envisagé n'a pas une étiologie infectieuse.

Deux cas sont à considérer :

a) Il est possible d'éliminer l'agent infectieux supposé, parce que cet agent est facile à déceler ou parce qu'il entraîne des symptômes cliniques caractéristiques.

b) Dans le deuxième cas, qui nous intéresse le plus, la maladie simulée peut être due à un germe incontrôlable : le virus grippal nous étant inconnu. La preuve scientifique est alors impossible : le cas reste douteux.

D'autres tests cliniques sont fournis par les analogies cliniques existant entre l'hypersensibilité médicamenteuse et la manifestation de la réaction [antigène protéinique] + [anticorps].

1° *L'activité thérapeutique n'est pas augmentée.*

Par exemple, l'adiosyncrasie à la quinine ou à l'aspirine n'augmente pas le pouvoir analgésique et antipyrétique de ces médicaments (Sollmann). *L'hypersensibilité ne s'étend pas à l'action thérapeutique.*

2° *L'allure clinique générale de l'accident.*

La réaction d'hypersensibilité médicamenteuse ne présente pas les signes bien connus de l'intoxication, mais, au contraire, tous les symptômes de l'allergie : ainsi pour la grippe Bi, la fièvre, les malaises généraux, le tout évoluant assez rapidement vers la guérison.

3° *L'évolution.*

D'après Pasteur-Valléry-Radot, le critère de la crise allergique est « qu'elle dure un temps limité et ne laisse pas de séquelles ».

Ce test n'est pas absolu pour les cas d'hypersensibilité médicamenteuse, mais il s'applique fort bien à la grippe Bi qui évolue spontanément après quatre ou cinq jours vers la guérison.

4° *La thérapeutique.*

Les tests d'ordre thérapeutique sont les suivants :

L'action des méthodes de désensibilisation non spécifique (autohémothérapie, injections intra-veineuses d'hyposulfite de Na). Ces faits ne sont nullement symptomatiques d'une crise de sensibilisation.

Par contre, deux méthodes constituent, quand elles sont efficaces, un critère de sensibilisation, ce sont :

1° *La skeptophylaxie spécifique.*

Elle consiste à prévenir la crise en soumettant le sujet à une dose infinitésimale d'antigène.

2° *La désensibilisation spécifique.*

Elle fait agir sur l'organisme des doses infinitésimales d'antigène de façon réitérée.

Enfin, dans le cas d'un *antigène médicamenteux*, il existe une modalité de désensibilisation spécifique particulière : *quand la continuation de la thérapeutique à DOSES NORMALES fait disparaître les accidents observés, lors des premiers emplois du médicament, on est en droit de penser à la sensibilisation.*

Mais aucun de ces critères cliniques n'a de valeur absolue : ils permettent seulement de soupçonner la possibilité d'un état d'hypersensibilité et de procéder à certaines déductions ; en se basant sur eux il est impossible d'avoir une certitude.

La clinique reste donc insuffisante et il faut s'adresser aux méthodes biologiques de laboratoire pour avoir une preuve réelle.

2° **Les critères de laboratoire**

Actuellement il existe des tests biologiques permettant de caractériser l'hypersensibilité d'un organisme : ils sont de valeur inégale, certains ne font qu'éclairer les observations cliniques, d'autres, au contraire, permettent l'affirmation.

1° *L'éosinophilie sanguine.*

Sa valeur comme test d'allergie est très discutée. Pasteur-Valéry-Radot déclare qu'il est impossible d'en faire un critère d'hypersensibilité.

MM. Gaté, Thiers et P. Cuilleret sont du même avis (ouvrage déjà cité : novembre 1934).

2° *La crise hémoclasique (Widal).*

Elle est caractérisée objectivement par la chute de la tension artérielle et la leucopénie.

C'est un signe de « choc », de déséquilibre humoral, qui ne fait préjuger d'aucune façon de la nature de ce choc, ce dernier pouvant se manifester par l'introduction de n'importe quelle substance étrangère dans l'organisme. Le « choc » n'est pas qu'une réaction normale de l'organisme à la pénétration d'un agent quelconque, qui vient rompre momentanément l'équilibre humoral, mais ce n'est en aucune façon la traduction d'une hypersensibilité de l'organisme à cet agent.

3° *La cuti-réaction (méthode de Schloss).*

Elle permet d'obtenir une *indication* sur l'état de sensibilisation d'un sujet vis-à-vis d'un antigène, en provoquant une réaction du tégument à l'inoculation de cet antigène.

La valeur de la cuti-réaction est loin d'être absolue : elle peut être négative dans des cas d'hypersensibilité avérée, et dans les cas positifs si elle a été seule pratiquée, elle ne permet pas d'affirmer « que les phénomènes cliniques observés sont certainement dus à l'antigène réagissant ».

Pour qu'elle soit précise, elle doit présenter, d'après Pasteur-Valléry-Radot, les caractères suivants :

A) *Une antiréaction témoin négative.*

B) *Un placard ortié d'au moins 5 millimètres, entouré d'une zone érythémateuse, et non un simple érythème local.*

La cuti-réaction a plus de valeur que la crise hémoclasique et la recherche des précipitines ; elle donne des indications assez précises, mais non des certitudes.

4° *L'intra-dermo-réaction (méthode de Cooke).*

Elle donne en général les mêmes résultats que la cuti ; on peut lui reprocher :

A) *Une trop grande sensibilité* : d'où causes d'erreur.

B) La possibilité de déclencher des phénomènes graves.

Dans le cas d'un antigène médicamenteux, si les accidents, supposés de sensibilisation, ne sont pas extrêmement violents, l'intra-dermo-réaction présente moins de danger ; elle est aussi de lecture plus facile que la cuti-réaction.

5° LA SENSIBILISATION PASSIVE TRANSMISE A L'HOMME (*Réaction de Prausnitz-Küstner*).

Cette épreuve consiste à transmettre passivement l'état de sensibilisation dans le derme d'un sujet sain et à mettre ensuite en évidence cette hypersensibilité locale par une injection intra-dermique de l'antigène pratiquée dans la zone dermique sensibilisée par la première injection de sérum.

La peau du sujet normal sert ainsi de récepteur et d'indicateur.

Technique : On pratique chez un sujet sain deux injections intra-dermiques de $1/10$ de cm^3 du sujet sensibilisé ; l'une de ces injections sert de témoin vingt-quatre heures après.

On injecte toujours dans le derme et exactement au même point $1/10$ de cm^3 de la substance supposée antigène.

Dans les cas positifs on voit apparaître une papule urticarienne et érythémateuse au point d'injection.

Cette méthode est précise et donne de bons résultats.

Il faut néanmoins prendre quelques précautions :

Il n'est pas toujours facile de trouver un sujet sain qui n'ait jamais été en contact avec l'antigène suspecté. D'autre part le malade sensibilisé peut présenter des affections interdisant l'inoculation de son sérum (syphilis).

Il est préférable de s'adresser à l'animal et d'employer l'épreuve de la sensibilisation passive du cobaye.

6° SENSIBILISATION PASSIVE TRANSMISE A L'ANIMAL (Epreuve de Tzanck).

Dès la découverte de l'anaphylaxie des auteurs montrèrent qu'il est possible de transmettre passivement à un animal un état anaphylactique :

Une injection préalable de sérum d'un sujet sensibilisé, puis une injection de l'antigène en cause, soit intra-veineuse, soit intra-cardiaque ou sous-dure-mérienne déchaîne le choc.

Yamamouchi découvrit la transmissibilité de l'anaphylaxie humaine au cobaye.

Briot et Dopter en 1910, Grysez et Bernard en 1912, Flandin et Tzanck ont étudié la transmission de l'anaphylaxie aux substances protéiques.

Verdier, étudiant l'anaphylaxie au lait de vache du nourrisson conclut que la cuti-réaction et l'intra-dermo-réaction « se sont montrées imprécises et infidèles ».

Par contre, il reconnaît que la *transmission de l'anaphylaxie passive au cobaye est un procédé fidèle, sûr et rapide*.

Cruveilhier, en 1911, a étudié l'anaphylaxie passive médicamenteuse avec l'antipyrine.

Brück, en 1920, reprit ces expériences toujours avec l'antipyrine : il injectait au cobaye 5 cc. de sérum et sous la peau ; puis vingt-quatre heures après, une injection de 0 gr. 30 d'antipyrine amenait la mort de l'animal en quelques heures.

Enfin, MM. Gaté, Thiers et P. Cuilleret ont bien étudié l'anaphylaxie passive et ont montré qu'il était possible de l'obtenir (contrairement à ce qui était admis jusque-là) avec un antigène non protéique, un *médicament* (Novar, Bi, Hg).

Plusieurs auteurs ont eu des échecs dans la recherche de l'anaphylaxie passive : il est démontré actuellement, depuis les expériences de Tzanck (1921) qu'il est nécessaire d'employer la voie intra-cardiaque : cette particularité de technique est un des facteurs

essentiels de succès dans les épreuves d'anaphylaxie passive.

La pratique de l'expérience consiste à transmettre à un animal (le cobaye) un état de sensibilisation en lui injectant le sérum du malade : on recherche ensuite si l'injection a sensibilisé ou non l'animal à l'aide d'une *injection déchaînante* utilisant l'antigène supposé.

Comme nous l'avons fait remarquer, il est obligatoire, dans le cas d'un antigène médicamenteux, d'utiliser la *voie intra-cardiaque pour l'injection sensibilisante*, comme pour l'*injection déchaînante*.

La technique est la suivante (Cf. description détaillée donnée par MM. Gaté, Thiers et P. Cuilleret dans leurs publications et leurs critiques) :

Dans un premier temps, on injecte dans le cœur d'un cobaye le liquide sensibilisant : 1 à 2 cc. de sérum du sujet (*Injection sensibilisante*).

On attend vingt minutes.

Dans un deuxième temps, on injecte à nouveau dans le cœur 0 cc. 50 d'une dilution faible, par conséquent non toxique, du produit médicamenteux supposé antigène (*Injection déchaînante*).

Si la première injection a déterminé, chez le cobaye, un état de sensibilisation passivement transmis, *au bout de deux à trois minutes*, il présente tous les symptômes du choc anaphylactique : *crises d'hérissément des poils, prurit*, nasal le plus souvent, *éternument* ; enfin des *manifestations nerveuses et respiratoires* qui

apparaissent par *vagues successives*, séparées par des intervalles calmes et pouvant aller jusqu'à la mort.

A côté de ces critères cliniques du choc anaphylactique chez le cobaye, il existe des *critères anatomiques*.

Si la mort est survenue brusquement, l'autopsie est négative, mais si l'évolution s'est faite plus lentement vers la mort, on constate des lésions pulmonaires : poumon gonflé et rigide ; des lésions viscérales : piqueté hémorragique sous-péritonéal, dilatation intense des gros vaisseaux des feuillets péritonéaux.

Pour la bonne marche de l'épreuve, il est nécessaire de prendre certaines précautions :

On doit utiliser trois cobayes.

Un seul reçoit *les deux injections* ; le second ne reçoit que *l'injection sensibilisante*, et on ne fait au troisième que *l'injection déchaînante* ; ces deux derniers servent ainsi de *témoins*.

Il faut en outre veiller à ce que les liquides injectés ne contiennent pas de particules solides (risque d'embolie du cobaye) : le liquide sensibilisateur (sérum du malade) ne doit être ni hémolysé, ni putréfié.

Des fautes opératoires : piqûre du poumon, injection intra-cardiaque d'une bulle d'air, peuvent entraîner des accidents prêtant à confusion.

A condition d'user d'une technique rigoureuse, de toujours utiliser la voie intra-cardiaque, de bien distinguer les réactions du cobaye, cette épreuve donne *des résultats très probants*.

**La grippe Bi est-elle une réaction d'hypersensibilité ?
Application des tests de l'hypersensibilité aux observations
citées**

Nous avons déjà envisagé la grippe Bi comme une réaction de biotropisme, soit direct, soit indirect et comme une intoxication.

Nous avons vu que si certains faits militaient en faveur de ces pathogénies, il n'y avait dans l'ensemble aucun argument vraiment démonstratif qui puisse permettre de se prononcer sur une de ces étiologies.

Il n'en est pas de même pour l'hypothèse allergique de la grippe Bi.

Nous allons étudier parmi les observations que nous rapportons, les preuves qui permettraient de poser une affirmation.

A. — LES TESTS CLINIQUES

Absence de signes d'intoxication.

Les signes d'intoxication qui pourraient coïncider avec la grippe Bi sont *la stomatite* et *l'albuminurie*.

La stomatite prouve en effet l'accumulation de bismuth et son élimination anormale par la muqueuse buccale ; l'albuminurie indique un trouble rénal.

Or, parmi les sept observations que nous rapportons, une seule, l'obs. I, pourrait présenter des signes d'intoxication : stomatite, gingivite, scélorrhée ; par contre pas d'albuminurie.

En outre ce malade était un éthylique et de toute

évidence un précirrhotique ; nous constatons que dans les six autres observations il n'y a pas le moindre signe d'intoxication.

Absence de signes d'infection.

Ce test, comme nous l'avons montré, est difficile à réaliser : la preuve bactériologique faisant défaut. Il semble qu'à part l'obs. I où la malade avait eu antérieurement la grippe, nous ne trouvions pas de signes d'infection dans les autres cas.

Allure clinique générale.

La symptomatologie de la grippe Bi n'est pas du tout celle d'une intoxication, c'est un syndrome bien défini et particulier qui appartient aux réactions du type allergique (fièvre de sensibilisation métallique).

L'évolution.

Suivant la définition de Pasteur-Valléry-Radot, « elle dure un temps limité et ne laisse pas de séquelles ».

Tests thérapeutiques.

Nous avons vu qu'un caractère typique de l'hypermensibilité médicamenteuse était une désensibilisation spécifique particulière : la continuation de la thérapeutique à doses normales avait pour effet de faire disparaître les accidents observés lors des premières absorptions du médicament.

Or, dans les observations III, IV, V, VI et VII, le traitement Bi a été continué sans incidents particuliers et, dans tous les cas, la reprise de la thérapeuti-

que a coïncidé avec l'amélioration constante, puis la disparition complète des phénomènes réactionnels.

Cette particularité de l'allergie médicamenteuse paraît trouver, dans ces cinq observations, une preuve remarquable.

Néanmoins, tous ces tests cliniques, ainsi que nous l'avons démontré, n'ont pas une valeur absolue ; il faut s'adresser, pour avoir une certitude, aux méthodes de laboratoire.

B. — LES TESTS BIOLOGIQUES

1° La plus probante, la plus sûre des réactions biologiques, *la sensibilisation passive transmise à l'animal*, a été essayée sur le cobaye *dans quatre cas* : ces expériences ont été faites avec toutes les précautions voulues, avec l'utilisation d'animaux *témoins* à chaque cas.

L'épreuve tentée dans les observations II, III, VI, VII a été *nettement positive* dans *trois cas* : II, III, VI, ce qui constitue une preuve irréfutable.

2° *L'épreuve de la sensibilisation passive transmise à l'homme* (épreuve de Praüsnitz-Küstner) n'a été tentée qu'une fois : observation III ; *elle a été fortement positive*.

3° Enfin, *les cuti-réactions* et *les intra-dermo-réactions* ont été appliquées dans trois cas. observations III, VI, VII.

Dans l'observation III, l'intra-dermo-réaction a été positive, mais trop faiblement pour être considérée comme absolument valable.

Dans l'observation VI, les deux réactions : cuti et intra-dermo, ont donné des résultats très positifs.

Enfin, dans l'observation VII, l'intra-dermo s'est montrée très positive; par contre la cuti-réaction a été négative.

Les intra-dermo-réactions se sont toutes montrées positives; la cuti-réaction, par contre, a donné des résultats moins nets, mais nous savons qu'elle est loin d'avoir une valeur absolue.

En résumé, nous pouvons dresser le tableau suivant :

I.D. : intra-dermo-réaction.

C.R. : cuti-réaction.

S.P. : sensibilisation passive au cobaye.

P.K. : Praüsnitz-Küstner : sensibilisation passive transmise à l'homme.

B.T. : continuation du traitement bien tolérée.

N°	I.D	C.R	S.P	P.Q	Continuation du Traitement
I	aucune épreuve n'a été tentée				
II			+		
III	±		+	+	B.T
IV					B.T
V					B.T
VI	+	+	+		B.T
VII	+	—	—		B.T

Remarques pratiques

La conclusion pratique que l'on peut tirer de ces résultats est que, non seulement *il est possible* de continuer le traitement, mais encore *qu'il faut continuer le bismuth*.

Si les phénomènes sont par trop graves, l'interruption s'impose, mais pour peu de temps, et après quelques injections espacées les accidents iront s'améliorant et les séries de Bi pourront être continuées au même rythme et sans incident.

S'il était nécessaire, on pourrait donner pendant quelques jours des excitants : *strychnine, acide phosphorique, adrénaline, etc...*

Quelle leçon paraît se dégager de ces observations?

Il semble que les résultats obtenus permettent de préciser de plus en plus, même d'affirmer, le caractère allergique de la grippe Bi.

Néanmoins il serait imprudent de se prononcer outre mesure : il faut faire une place à l'intrication possible des pathogénies.

Les cas que nous reproduisons sont très probants et démonstratifs, mais comme le dit M. Gaté :

« C'est en multipliant les observations et les expériences qu'il sera possible de savoir si l'hypothèse allergique de la Grippe Bismuthique est valable pour tous les cas. »

CONCLUSIONS

I. — Parmi les accidents susceptibles de survenir au cours des traitements bismuthiques par voie parentérale, il existe des réactions dont les caractères cliniques et le groupement justifient le nom de *Grippe Bismuthique* qui leur a été donné.

II. — La *fréquence* de cet accident est des plus variables suivant les auteurs.

III. — La *pathogénie* en reste discutable. L'intoxication ne paraît qu'exceptionnellement en cause. Le biotropisme ne peut être invoqué légitimement que dans certains cas, et encore manque-t-il à cette hypothèse une preuve scientifique formelle. Par contre, il apparaît bien que l'hypersensibilité, incriminée dans la grippe bismuthique pour la première fois par MM. Gaté, Thiers et P. Cuilleret, soit capable d'expliquer la majorité des cas.

IV. — Nous apportons à l'appui de cette hypothèse pathogénique un certain nombre d'observations, dans lesquelles les épreuves biologiques et les critères cliniques de sensibilisation montrent que la grippe bis-

muthique peut être considérée comme une réaction fébrile de sensibilisation à un antigène métallique.

V. — La thèse que nous défendons, en dehors de son intérêt spéculatif, comporte une sanction pratique, à savoir la possibilité de poursuivre le plus souvent la thérapeutique bismuthique sans incident.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE.
NICOLAS.

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 16 Octobre 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
A. LIRONDELLE.

NOTICE BIBLIOGRAPHIQUE

Nous croyons inutile de rapporter, à cette place, la bibliographie de tous les ouvrages se rapportant à l'hypersensibilité ou au biotropisme.

Nous ne citons que les travaux concernant directement la question que nous traitons :

CUILLERET (P.). — Allergie et accidents chimiothérapiques. *Thèse*, Lyon, 1931.

GATÉ et GARDÈRE (H.). — Accidents bismuthiques multiples (stomatite, grippe, érythrodermie). *Lyon Médical*, 31 juillet 1927.

GATÉ, THIERS et CUILLERET (P.). — Contribution à la pathogénie de la Grippe Bismuthique. *Lyon Médical*, 22 mars 1931.

— Quatre cas de grippe Bi allergique. Parfaite innocuité du traitement. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, mars 1934.

— Accidents chimiothérapiques par hypersensibilité, novembre 1934. (Camugli, Editeurs.)

MASSON. — Du rôle de la sensibilisation dans certains ictères de la chimiothérapie antisypilitique. *Thèse*, Lyon, 1932.

MOUTIER. — Les urticaires mercurielles. *Thèse*, Lyon, 1930.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. — Symptomatologie de la Grippe Bismuthique	17
CHAPITRE II. — Etude des diverses pathogénies proposées pour la Grippe Bismu- thique	37
1° Réactions biotropiques ..	38
2° Réaction d'intoxication..	39
CHAPITRE III. — La Grippe Bismuthique considé- rée comme une manifestation d'hypersensibilité médicamen- teuse	49
1° Etude des critères de l'hy- persensibilité	51
2° Application de ces tests à la Grippe Bismuthique ...	61
CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	69



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°



